

(51)

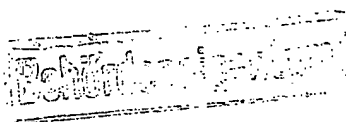
(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31/52

DEUTSCHES



PATENTAMT



DT 25 59 655 A BW

(11)

Offenlegungsschrift 25 59 655

(21)

Aktenzeichen: -

P 25 59 655.8

(22)

Anmeldetag:

24. 3. 75

(43)

Offenlegungstag:

2. 6. 77

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31) -

(54)

Bezeichnung:

Neue Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittelpräparate

(62)

Ausscheidung aus:

P 25 12 886.3

(71)

Anmelder:

Fa. Johann A. Wülfig, 4040 Neuss

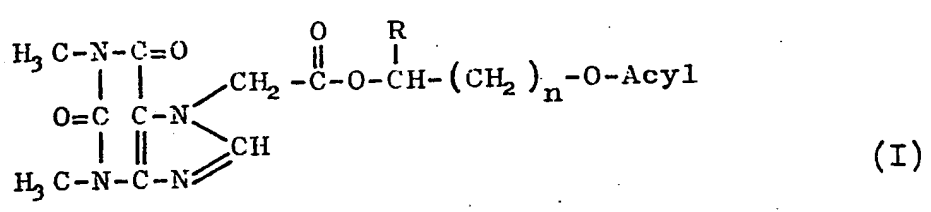
(72)

Erfinder:

wird später genannt werden

DT 25 59 655 A 1

1. Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure der allgemeinen Formel I



in der R Wasserstoff oder die Methylgruppe bedeutet, n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und "Acyl" die Reste 3-Methyl-pyrazol-5-carboyl-, 5-n-Butyl-pyridin-2-carboyl-, $\sqrt{2}$ -(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionyl-, 2-Acetoxybenzoyl- und Theophyllinyl-7-acetyl- bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

- a) einen Halogenalkylester der einen Säurekomponente mit dem Alkalisalz der entsprechenden zweiten Säurekomponente in polaren Lösungsmitteln bei erhöhten Temperaturen umsetzt, oder
- b) das Chlorid der entsprechenden zweiten Säurekomponente mit dem Theophyllinyl-7-essigsäure- ω -hydroxyalkylester in Gegenwart eines Kondensationsmittels in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umsetzt, oder
- c) Theophyllinyl-7-methylen-carboylchlorid mit einem ω -Hydroxyalkylester der zweiten Säurekomponente in Kondensationsmitteln bei Raumtemperatur reagieren läßt, oder

- d) Theophyllinyl-7-essigsäure mit dem Chlormethylester der entsprechenden zweiten Säurekomponente in Gegenwart eines Kondensationsmittels bei Raumtemperatur umgesetzt.

3. Arzneipräparate, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1, Formel I, als Wirkstoff, gegebenenfalls im Kombination mit pharmakologisch zulässigen Träger- und Hilfsstoffen.

ORIGINAL INSPECTED

709822/1016

3.

J 540 C Div I (J/vdB/gs)

20. Januar 1977

PA-36

JOHANN A. WÜLFING

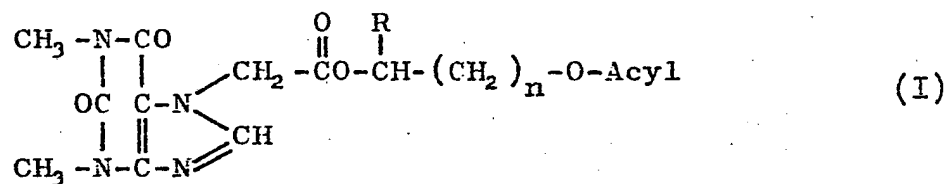
404 Neuss a. Rhein

"Neue Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittelpräparate"

Ausscheidung aus P 25 12 886.3-44

Anmeldetag: 24. März 1975

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure der nachstehenden allgemeinen Formel I



in der R Wasserstoff oder die Methylgruppe darstellt, n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und "Acyl" die Reste 3-Methylpyrazol-5-carboxyl-, 5-n-Butyl-pyridin-2-carboxyl-, 2-(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionyl-, 2-Acetoxybenzoyl- und Theophyllinyl-7-acetyl- bedeutet.

Diese Ester der Theophyllin-7-essigsäure zeichnen sich durch eine Vielzahl von wertvollen pharmakologischen und biochemischen Eigen-

schaften aus. Insbesondere zeigen sie eine hochsignifikante lipolysehemmende Wirkung, die im Gegensatz zu den meisten anderen Lipolysehemmern nicht die Erscheinung des Rebound-Effektes provozieren. Die Tatsache, daß die esterartig gebundenen biologisch aktiven Carbonsäuren im Gegensatz zu ihrer freien Form und ihren Salzen durch körpereigene Esterasen nur sehr langsam abgespalten werden, verleiht den erfindungsgemäßen Verbindungen einen hervorragenden substanzeigenen Retardeffekt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

- a) einen Halogenalkylester der einen Säurekomponente mit dem Alkalisalz der entsprechenden zweiten Säurekomponente in polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen umsetzt, oder
- b) das Chlorid der entsprechenden zweiten Säurekomponente mit dem Theophyllinyl-7-essigsäure- ω -hydroxyalkylester in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie z.B. sekundären oder tertiären Aminen oder Pyridin, in geeigneten Lösungsmitteln, wie Benzol, bei höherer Temperatur umsetzt, oder
- c) Theophyllin-7-methylen-carboylchlorid mit einem ω -Hydroxyalkylester der zweiten Säurekomponente in geeigneten Kondensationsmitteln, wie z.B. Pyridin, bei Raumtemperatur reagieren läßt, oder
- d) Theophyllinyl-7-essigsäure mit dem Chlormethylester der entsprechenden zweiten Säurekomponente in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie z.B. Pyridin oder Triäthylamin, bei Raumtemperatur umsetzt.

Vorzugsweise wird die Verfahrensvariante (a) derart ausgeführt, daß man einen Halogenalkyl-theophyllinyl-7-essigsäureester mit einem Alkalisalz der den Rest "Acyl" in Formel I liefernden zweiten Säurekomponente zur Reaktion bringt.

Vorzugsweise wird bei der Verfahrensvariante (a) als polares Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet. Bei den Verfahrensvarianten (b), (c) und (d) sind als Kondensationsmittel Pyridin oder ein Amin, insbesondere Triäthylamin, besonders bevorzugt.

Die Erfindung betrifft auch Arzneipräparate, die mindestens eine Verbindung der Formel I als Wirkstoff enthalten, gegebenenfalls in Kombination mit pharmakologisch zulässigen Träger- und Hilfsstoffen.

Folgende Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung.

B e i s p i e l 1

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(5-n-butyl-pyridin-2-carboxyloxy)-äthan

10,05 g 5-n-Butyl-pyridin-2-carboxylchlorid-hydrochlorid, 14,11 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester und 250 ml Benzol werden unter Rühren zum Sieden erhitzt und innerhalb zwei Stunden mit 15,8 g Pyridin versetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lö-

sungsmittel befreit. Man erhält 21,1 g eines rotbraunen Öls. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt ist reinweiß und hat einen Schmelzpunkt von 129°C.

IR (KBr) ν : 1750 und 1728 (Ester)

Elementaranalyse:	C	H	N	O
	%	%	%	%
$C_{21}H_{25}N_5O_6$				
ber.:	56,88	5,68	15,79	21,65
gef.:	57,01	5,67	15,64	21,45

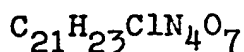
B e i s p i e l 2

1-/Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy/2-/2-(4'-chlorphenoxy)-2-methyl-propionyloxy/7-äthan

26,2 g Theophyllinyl-7-essigsäure werden in 55 ml 2n KOH gelöst und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 250 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zugabe von 27,7 g 2-(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure- β -chloräthylester 6 Stunden unter Rühren auf 120°C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 400 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 150 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 39,4 g eines bräunlichen Öls. Die Verbindung wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält ein leicht gelbes, zähes Öl.

IR (Film) ν : 1736 (Ester)

Elementaranalyse



	C	H	Cl	N	O
	%	%	%	%	%
ber.:	52,67	4,84	7,40	11,70	23,39
gef.:	52,62	4,81	7,26	11,66	23,70

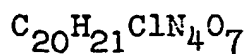
B e i s p i e l 3

1-/Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy/-2-/2-(4'-chlorphenoxy)-
2-methyl-propionyloxy/-methan

6,6 g Theophyllinyl-7-essigsäure, 4,1 g Triäthylamin und 7,3 g 2-(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure-chlormethylester werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 9,3 g dunkelbraune Kristalle. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt ist reinweiß und schmilzt bei $107^{\circ}C$.

IR (KBr) ν : 1755 (Ester)

Elementaranalyse



	C	H	Cl	N	O
	%	%	%	%	%
ber.:	51,68	4,55	7,63	12,05	24,09
gef.:	51,43	4,49	7,55	11,92	24,20

B e i s p i e l 4

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(3-methyl-
pyrazol-5-carboxyloxy)-äthan

3,15 g 3-Methyl-pyrazol-5-carbonsäure werden in 25 ml 1n KOH gelöst und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zugabe von 6,0 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -chloräthylester 8 Stunden unter Rühren auf 135°C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 50 ml wässriger Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die über Na₂SO₄ getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7,4 g gelbbraunen Schaum. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt ist reinweiß und schmilzt bei 153/154°C.

- 7 -
- 9 -

IR (KBr) \checkmark : 1740 und 1720 (Ester)

Elementaranalyse

 $C_{16}H_{18}N_6O_6$

	C	H	N	O
	%	%	%	%
ber.:	49,23	4,65	21,53	24,59
gef.:	49,05	4,71	21,33	24,58

B e i s p i e l 5

2-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-1-(2-acetoxybenzoyl-oxy)-äthan

25,4 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester, 32 ml Pyridin und 250 ml Benzol werden unter Rühren innerhalb einer Stunde mit 20 g 2-Acetoxybenzoylchlorid in 200 ml Benzol versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen, 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 32,8 g eines rotbraunen zähen Öls. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 23,7 g eines öligen Reinproduktes erhalten.

IR (Film) \checkmark : = 1756, 1763 (Esterbanden)

Elementaranalyse

 $C_{20}H_{20}N_4O_8$

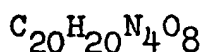
	C	H	N	O
	%	%	%	%
ber.:	54,05	4,54	12,61	28,80
gef.:	54,11	4,45	12,58	28,91

B e i s p i e l 6

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(2-acetoxybenzoyloxy)-
äthan

25,4 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester,
20,0 g 2-Acetoxybenzoylchlorid, 20 g Triäthylamin und 600 ml
Methylencchlorid werden 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Nach beendeter Reaktion wird 3 mal mit je 250 ml gesättigter
 NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Methyl-
encchloridphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel
befreit. Man erhält 33,5 g eines rötlichen Öls. Das aus Essig-
säureäthylester kristallisierte Produkt ist rosafarben und
schmilzt bei 114 bis 119°C.

Elementaranalyse:



	C	H	N	O
	%	%	%	%
ber.:	54,04	4,54	12,61	28,80
gef.:	53,96	4,51	12,41	28,72